



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 18 JUIL. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Martine PLANCHE". It is enclosed in a thin oval border.

Martine PLANCHE

SIEGE
INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint-Petersbourg
 75800 PARIS cedex 08
 Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
 Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle-Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réserve a l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

9 JUIN 1999

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

9907252

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

75 INPI PARIS

DATE DE DÉPÔT

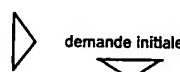
09 JUIN 1999

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Hoechst Marion Roussel
Madame TONNELLIER Marie-José
102, Route de Noisy
93235 ROMAINVILLE CEDEX

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

brevet d'invention demande divisionnaire
 certificat d'utilité transformation d'une demande de brevet européen
 différencié immédiat



n°du pouvoir permanent références du correspondant téléphone
ML/2519 0149915410

Établissement du rapport de recherche

différencié immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance oui non

Titre de l'invention (200 caractères maximum) **Nouveaux dérivés de l'échinocandine, leur procédé de préparation et leur application comme anti-fongiques.**

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN 5 5 2 0 8 1 4 7 3

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

Hoechst Marion Roussel

Forme juridique

**Société Anonyme à
Directoire et Conseil
de Surveillance**

Nationalité (s) **FRANCAISE**

Adresse (s) complète (s)

Pays

**1, Terrasse Bellini
92800 PUTEAUX**

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

oui non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

requise pour la 1ère fois requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTIÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire)

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

Marie-José TONNELLIER

Gr

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1... / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		ML/2519	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		9907252	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de l'échinocandine, leur procédé de préparation et leur application comme anti-fongiques.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : Marie-José TONNELLIER			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CORBIER	
Prénoms		Alain	
Adresse	Rue	2, Square du Cèdre	
	Code postal et ville	91370	VERRIERES LE BUISSON
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		FAUVEAU	
Prénoms		Patrick	
Adresse	Rue	40, Avenue Camille Desmoulins	
	Code postal et ville	93190	LIVRY-GARGAN
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PIETRE-DISCHAMP	
Prénoms		Nathalie	
Adresse	Rue	48, Chemin Moque Bouteille	
	Code postal et ville	94490	ORMESSON SUR MARNE
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Marie-José TONNELLIER MANDATAIRE			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W/260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	ML/2519	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	9907252	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de l'échinocandine, leur procédé de préparation et leur application comme anti-fongiques.		
LE(S) DEMANDEUR(S) : Marie-José TONNELLIER		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).		
Nom		SCHIO
Prénoms		Laurent
Adresse	Rue	24, Allée Charles Magne
	Code postal et ville	93140 BONDY
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>		
Nom		VICAT
Prénoms		Pascale
Adresse	Rue	37, Rue des Epinettes
	Code postal et ville	75017 PARIS
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>		
Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Marie-José TONNELLIER MANDATAIRE		
		

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

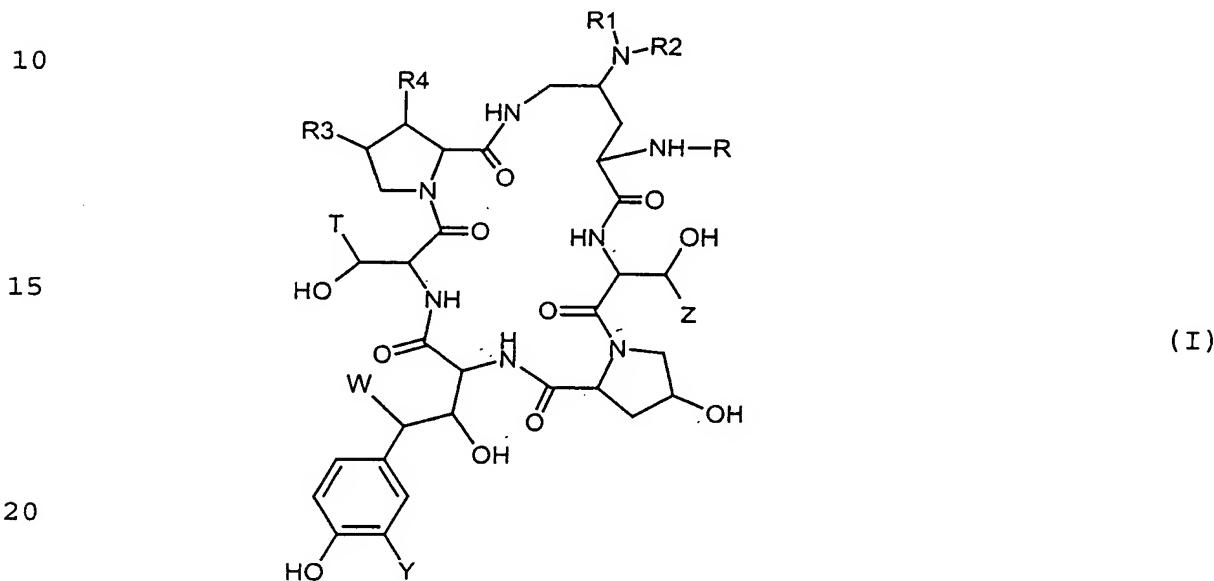
PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
27			X	5 MAI 2000	AMH 3 J DEC. 2003

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

Nouveaux dérivés de l'échinocandine, leur procédé de préparation et leur application comme anti-fongiques.

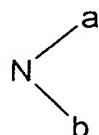
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'échinocandine, leur procédé de préparation et leur 5 application comme antifongiques.

L'invention a pour objet sous toutes les formes d'isomères possibles ainsi que leurs mélanges, les composés de formule (I) :



dans lesquels

ou bien R1 et R2 identiques ou différents l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène éventuellement substitué 30 par un atome d'halogène, un radical OH, un radical

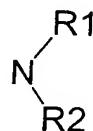


35 a et b identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, a et b pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote un hétérocycle renfermant éventuellement

un ou plusieurs hétéroatomes supplémentaires,

- ou bien R1 forme avec l'atome de carbone endocyclique

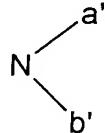
5 portant le radical



une double liaison et ou bien R2

représente un radical XRa, X représentant un atome d'oxygène ou un radical NH ou N-alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone et Ra représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux OH, CO₂H, CO₂alc,

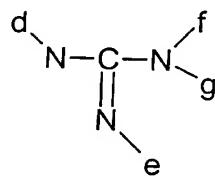
15 par un radical



a' et b' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, a' et b' pouvant former un hétérocycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes supplémentaires et/ou par un hétérocycle renfermant un ou plusieurs hétéroatomes ou R2

représente un radical

25



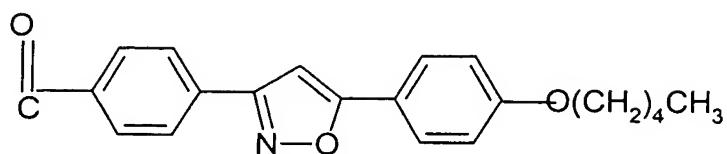
30 dans lequel d, e, f et g représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, f et g pouvant en outre représenter un radical acyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, e et f pouvant également former un cycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,

35 R3 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou hydroxyle

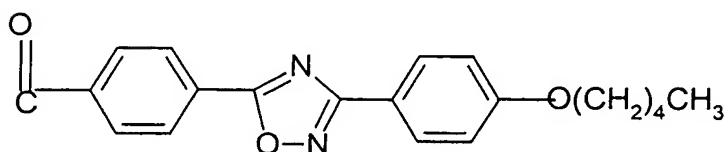
R4 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle

R représente un radical choisi parmi les radicaux suivants :

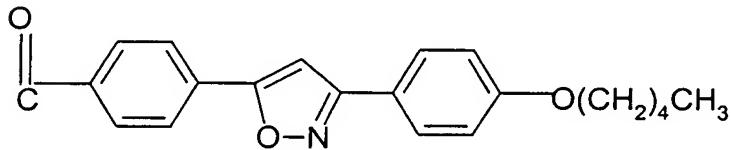
5



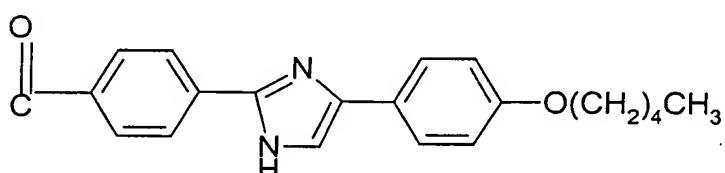
10



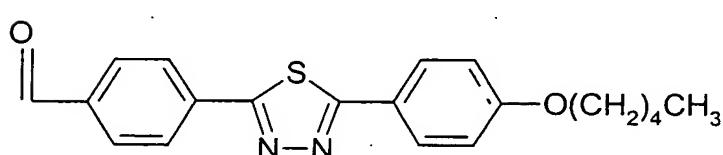
15



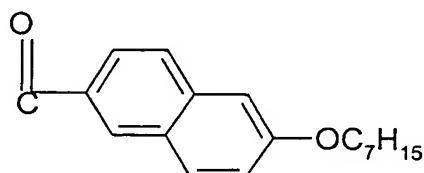
20



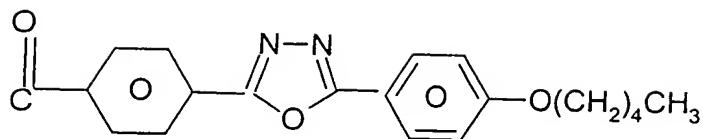
25



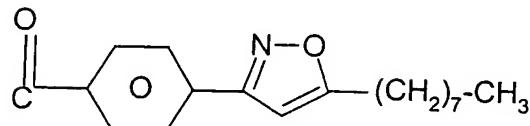
30



35



5



10

T représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical CH_2CONH_2 , $CH_2C=N$, un radical $(CH_2)_2NH_2$ ou $(CH_2)_2Nalc+X^-$, X étant un atome d'halogène et alc un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

15 Y représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un atome d'halogène ou un radical OSO_3H ou l'un des sels de ce radical,

W représente un atome d'hydrogène ou un radical OH,

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

20 ainsi que les sels d'addition avec les acides des produits de formule (I).

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer ceux formés avec les acides minéraux, tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique ou phosphorique ou

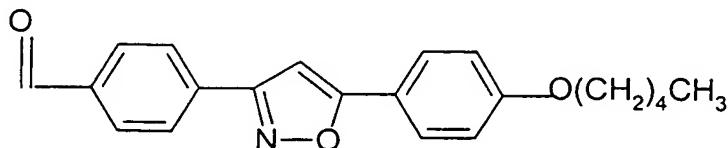
25 avec les acides organiques comme l'acide formique, acétique, trifluoroacétique, propionique, benzoïque, maléique, fumrique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alkanesulfoniques, tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques tels que les

30 acides benzène ou paratoluènesulfoniques.

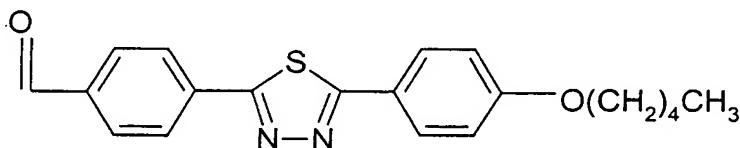
L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule I dans lesquels T représente un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels W représente un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels Z représente un radical méthyle, ceux dans lesquels Y représente un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels R₃ représente un radical

méthyle, ceux dans lesquels R4 représente un radical hydroxyle et ceux dans lesquels R représente un radical

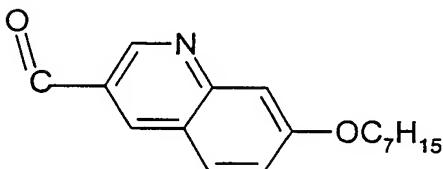
5



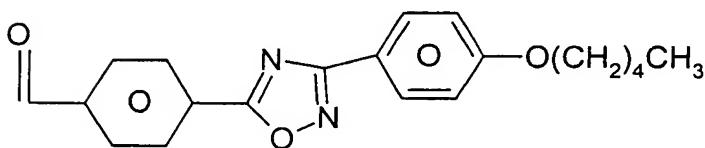
10



15

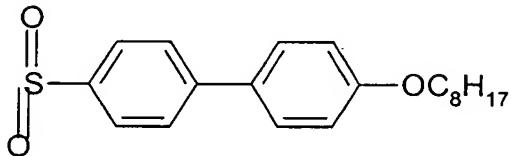


20



ou un radical

25



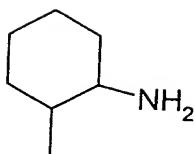
30

ceux dans lesquels R1 représente un atome d'hydrogène,
ceux dans lesquels R2 représente un radical

$(\text{CH}_2)_2 \text{NH}_2$

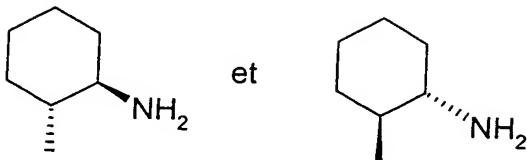
35

ceux dans lesquels R2 représente un radical



5

et notamment les radicaux

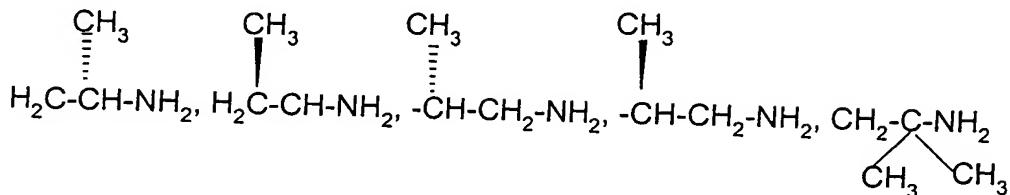


10

et

ainsi que ceux dans lesquels R₂ présente un radical

15



20

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule I dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés antifongiques ; ils sont notamment actifs sur *Candida albicans* et autres *Candida* comme *Candida glabrata*, *krusei*, *tropicalis*, *pseudotropicalis*, *parapsilosis* et *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Cryptococcus neoformans*.

Les composés de formule (I) peuvent être utilisés en tant que médicaments chez l'homme ou l'animal, pour lutter notamment contre les candidoses digestives, urinaires, vaginales ou cutanées, les cryptococcoses, par exemple les cryptococcoses neuroméningées, pulmonaires ou cutanées, les aspergilloses bronchopulmonaires et pulmonaires et les aspergilloses invasives de l'immunodéprimé.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés également dans la prévention des affections mycosiques chez

les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis.

Les composés de l'invention ne sont pas limités à une utilisation pharmaceutique, ils peuvent être également utilisés comme fongicides dans d'autres domaines que 5 pharmaceutiques.

L'invention a donc pour objet à titre de composés anti-fongiques, les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

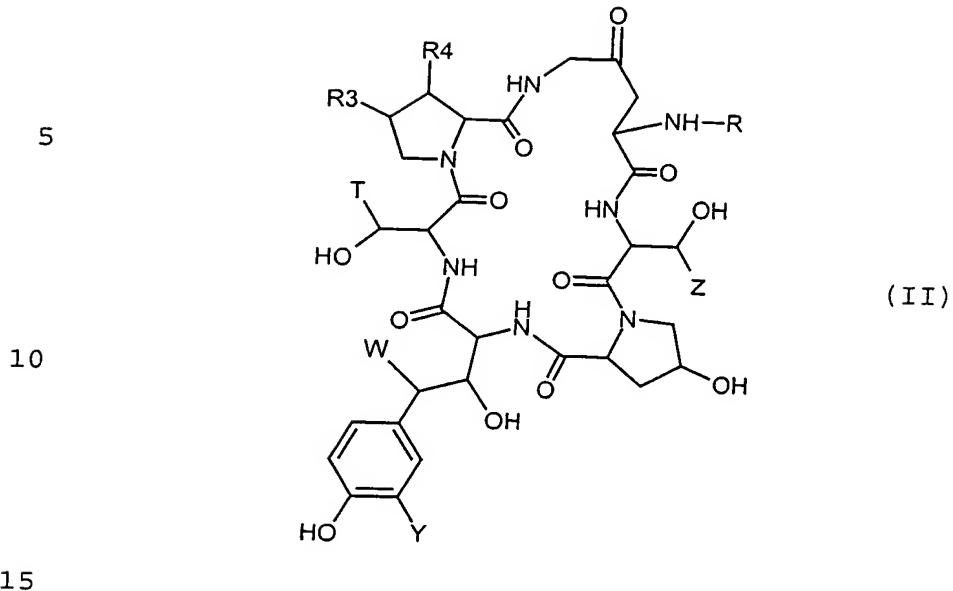
L'invention a également pour objet les composés de 10 formule (I), à titre de médicaments.

L'invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

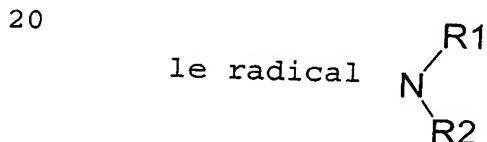
15 Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie préférée est la voie buccale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter 20 sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les méthodes 25 usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les 30 glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

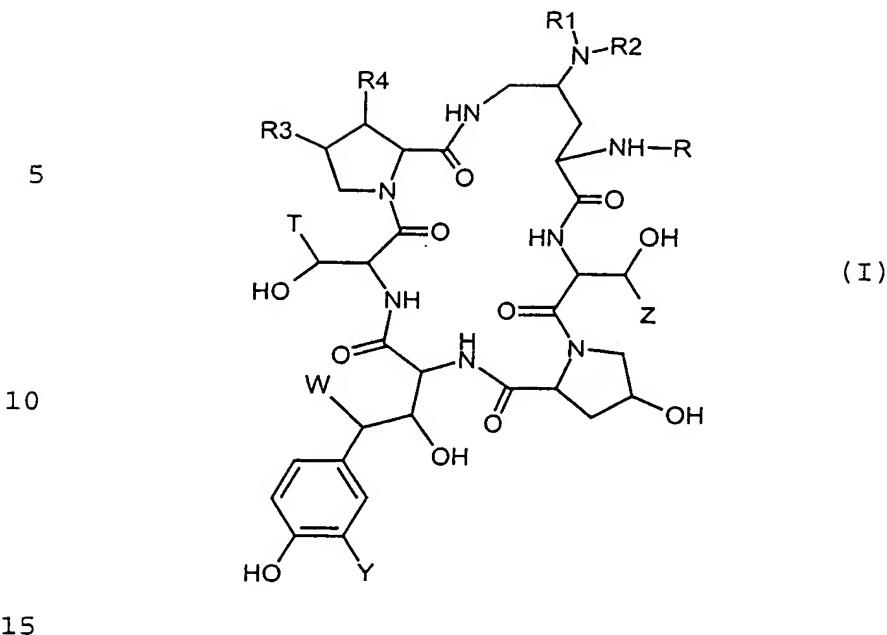
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce 35 que l'on soumet un composé de formule (II)



20 dans laquelle R, R3, R4, T, Y, W et Z conservent leur signification précédente, à l'action d'une amine ou d'un dérivé d'amine susceptible d'introduire



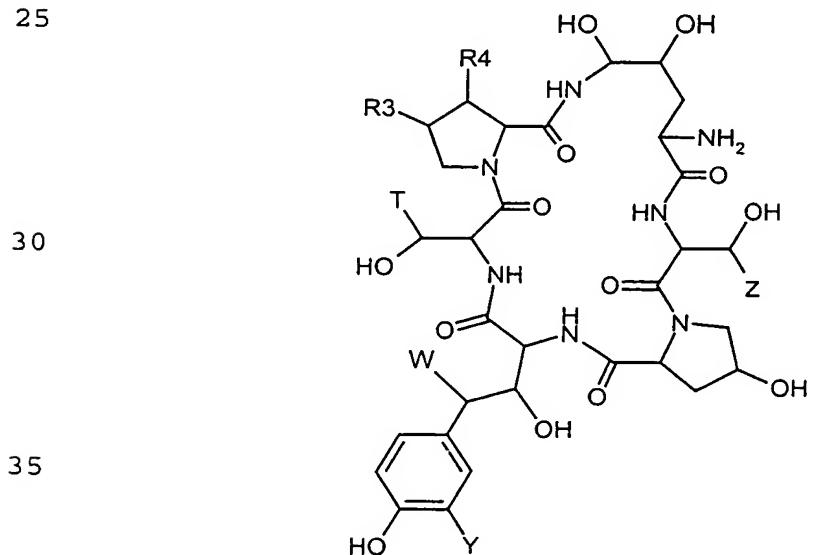
30 25 dans lequel R1 et R2 conservent leur signification précédente et si désiré à l'action d'un agent de réduction et/ou d'un agent de fonctionnalisation de l'amine, et/ou d'un acide pour former le sel du produit obtenu, et/ou d'un agent de séparation des différents isomères obtenus, et obtient ainsi le composé de formule (I) recherché



dans laquelle R1, R2, R3, R4, T, Y, W, R et Z conservent leur signification précédente puis soumet, si désiré le composé de formule (I) à l'action d'un acide pour en former le sel et sépare si désiré les différents isomères obtenus.

20 Les composés de formule II mis en oeuvre sont des produits nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de l'invention.

L'invention a également pour objet un procédé caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (III)

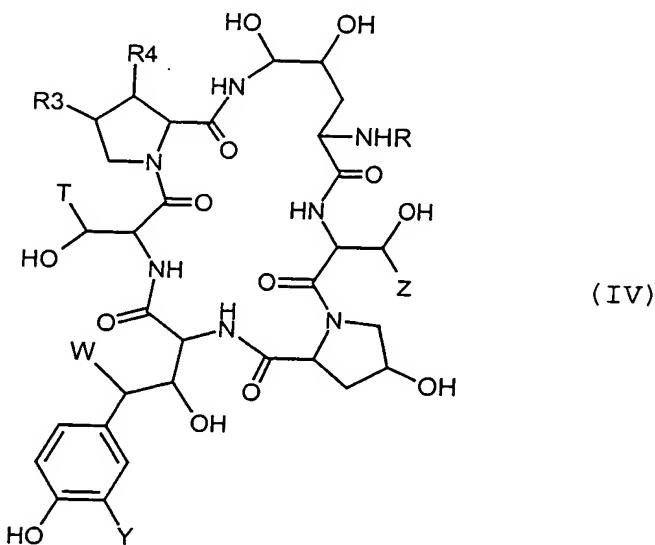


dans laquelle les différents substituants conservent leur signification précédente à l'action d'un agent capable de remplacer NH₂ par NHR, R conservant sa signification précédente pour obtenir le composé de formule (IV)

5

10

15

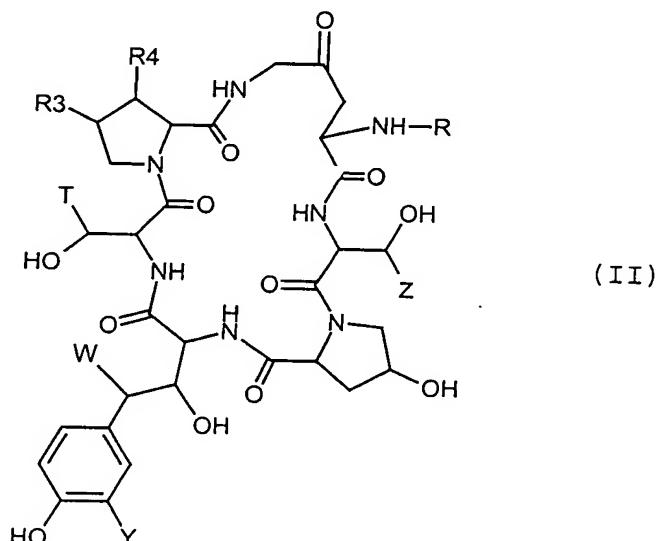


que l'on soumet à l'action de l'iodure de
20 triméthylsilyle pour obtenir le composé de formule (II)
correspondant

25

30

35



Les composés de formule III et IV mis en oeuvre
sont des produits nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de
la présente invention.

Parmi les produits de formule III et IV préférés, on peut citer tout particulièrement les produits dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter :

Préparation 1 : "nucléus" de déoxymulundocandine

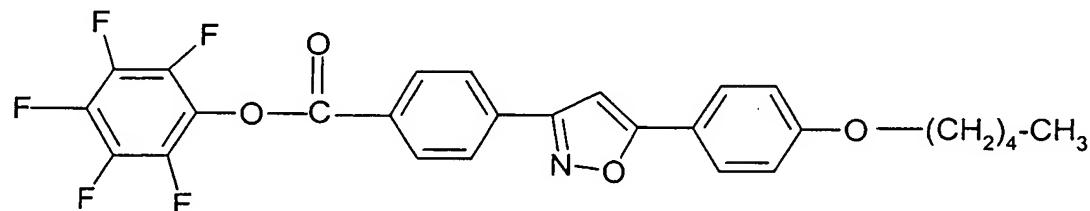
On dissout 2 g de déoxymulundocandine dans 20 ml de DMSO. On verse cette solution dans une suspension renfermant 120 g d'Actinoplanes utahensis FH2264 dans 870 ml d'un tampon KH₂PO₄, K₂HPO₄ (pH : 6.8). On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 70 heures à 30°C. On filtre. On lave le mycelium avec le tampon de phosphate (pH : 6.8). On réunit les liquides de lavage et le filtrat. On chromatographie le produit obtenu sur une résine DIAION HP 20 et obtient un produit que l'on utilise tel quel ci-après.

EXEMPLE 1 : 1-[4-[(2-aminoethyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-pentyloxy]phenyl]-3-isoxazolyl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B (isomère A et isomère B)

STADE A

1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]isoxazol-3-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

On introduit sous agitation et atmosphère d'azote 16,8 g du produit de la préparation dans 552 ml de DMF. On agite pendant 5 minutes et ajoute 19 g d'ester de formule



35 On agite pendant 29 heures. On filtre, concentre sous pression réduite. On reprend à l'éther, triture encore, lave à l'éther éthylique, chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène méthanol (85/15). On

obtient ainsi le produit attendu $rf = 0,24$

STADE B

1 - [4-oxo-N2- [[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]isoxazol-3-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine] -4- [4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine] -5-L-serine-echinocandine B

On ajoute 6,12 ml d'iodure de trimethylsilyle dans une suspension renfermant 16,1 g du produit du stade A et 374 ml d'acetonitrile. On chauffe ensuite 15 mn à 60°C puis on hydrolyse avec une solution saturée de thiosulfate de sodium.

10 On amène à sec sous vide puis on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène, méthanol, eau 86-13-1. On obtient le produit recherché $rf = 0,23$.

Spectre de masse

$MH^+ = 1083,6$

15 $Mn_{\alpha}^+ = 1105,6$

STADE C

Trifluoroacetate de 1-[4-[(2-aminoethyl)amino]-N2- [[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-3-isoxazol-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine] -4- [4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine] -5-L-serine-echinocandine B (Isomère A et isomère B).

On introduit 8,6 mg de NaBH₃CN dans un mélange de 120 mg de produit du stade précédent, 2,4 ml de méthanol, 60 mg d'éthylènediamine diacétate en présence de siliporite activé 4A. On maintient le mélange réactionnel sous agitation et atmosphère d'azote pendant 18 heures. On filtre, concentre et purifie le produit obtenu par HPLC semi préparative en éluant avec le mélange acetonitrile /H₂O/TFA (40-60-0,02 %). On récupère 14,5 mg du produit recherché.

Spectre de masse

30 $1127^+ = MH^+$

$1149^+ = Mn_{\alpha}^+$

On récupère : Isomère A : 14,5mg

Isomère B : 17,5 mg

EXAMPLE 2 : Trifluoroacetate de trans-1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N2- [[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-3-isoxazolyl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine] -4- [4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine] -5-L-serine-echinocandine B (Isomère A et Isomère B)

On ajoute sous agitation et sous atmosphère d'azote, jusqu'à obtention d'un ph voisin de 6, 40 µl environ d'acide acétique dans une solution renfermant 100 mg du produit obtenu à l'avant dernier stade de l'exemple précédent 3 ml de

5 méthanol, 32 mg de (1R, 2R) (-)-1,2-diaminocyclohexane en présence de siliporite activé 3A. On agite pendant 5 mn et introduit 12 mg de NaBH₃CN. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 18 heures. On filtre et concentre sous pression réduite. On purifie le produit obtenu

10 par HPLC semi-préparative éluant CH₃CN, H₂O, TFA 50-50-0,02 %.

Isomère A pds = 11 mg

Isomère B pds = 14 mg

Spectre de masse

1181,5 MH₊

15 **EXAMPLE 3** : Trifluoroacetate de trans-1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-3-isoxazolyl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B
(Isomère A et isomère B)

20 En opérant comme à l'exemple 2 avec (1S, 2S)-(-)-1,2diaminocyclohexane, on obtient

Isomère A = 7,4 mg

Isomère B = 10,8 mg

Spectre de masse

25 1181,5 = MH₊

EXAMPLE 4 : Trifluoroacetate de 1-[4-[(2(S)-aminopropyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-3-isoxazolyl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B
(Isomère A et isomère B)

En opérant comme à l'exemple 1 on a obtenu :

Isomère A : 13 mg

Isomère B : 10 mg

EXAMPLE 5 : Trifluoroacetate de trans-1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

Stade A

1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxyN2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

5 En opérant comme à l'exemple 1 stade A, on a obtenu le produit recherché

Stade B

1- [4-oxo-N2- [[4-[3-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

10 En opérant comme à l'exemple 1 stade B, on a obtenu le produit recherché

Spectre de masse 1106,6 Ma = Mn⁺

1090,8 Ma = MH⁺

15 Stade C

Trifluoroacetate de trans-1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

20 En opérant comme à l'exemple 1 stade C, à partir de 150 mg du produit du stade B, et de 51,4 mg de (15,25)1-2-diaminocyclohexane. On obtient 165 mg de produit brut que l'on purifie par HPLC semi préparative (colonne KROMASIL C18)

Eluant : CH₃CN/H₂O/TFA 45/55/0,1

25 On obtient : Isomère A 10,8 mg

Isomère B 5,2 mg

Spectre de masse : 1204 MN⁺

1182 MH⁺

EXAMPLE 6 : Trifluoroacetate de 1-[4-[(2-aminoethyl)amino]-

30 N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

Stade A

1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxyN2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)phenyl]-

35 1,3,4-thiadiazolol-2-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

On agite pendant 5 mn à 20° une suspension renfermant 2 g d'acide 4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-

benzoïque 30 ml de DMF et 30 ml de dioxane et ajoute à 0/±5°C 1,55 ml de tributylamine, 7,74 ml de chloroformiate d'isobutyle. On agite pendant 3 mn à 0±5°C puis 3 heures à la température ambiante. On introduit 4,53 g de nucleus de 5 deoxymulundocandine. On agite pendant une nuit à 20°C. On concentre à sec. On reprend dans l'éther éthylique. On essore et lave à l'éther éthylique. On sèche. On obtient 7,8 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange : chlorure de méthyle-méthanol-eau 86-10 13-1. On obtient 2,51 g de produit recherché.

Stade B

1-[4-oxo-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-2-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

15 En opérant comme à l'exemple B de l'exemple 1 on obtient le produit recherché.

Stade C

1-[4-[(2-aminoethyl)amino]-N2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazolol-2-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

En opérant comme à l'exemple 1, stade C à partir du produit du stade précédent et de diacétate d'éthylediamine, on obtient le produit recherché.

Isomère A pds = 8 mg

25 Isomère B pds = 9 mg

EXAMPLE 7 : Trifluoroacétate de trans 1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

30 En opérant comme à l'exemple 1, à partir du produit du stade B de l'exemple 5 (50 mg) et de (1S,2S)(+)-1,2-diaminocyclohexane (15,6 mg), on obtient le produit recherché.

Isomère A = 4 mg

35 Isomère B = 6,5 mg

EXAMPLE 8 : Trifluoroacétate de trans 1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-2-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-

hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B
(Isomère A et isomère B)

En opérant comme à l'exemple 1 stade C à partir du produit de stade B de l'exemple 5 (50 mg) et du 1R, 2R, 1,2-
5 diaminocyclohexane (15,6 mg), on obtient le produit recherché.

Isomère A = 8,8 mg

Isomère B = 10,6 mg

10 EXEMPLE : Composition pharmaceutique :

On a préparé des comprimés renfermant :

- Produit de l'exemple 1 150 mg
- Excipient q.s.p. 1 g

(Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de
15 magnésium).

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

A - Inhibition de la glucane synthase de *Candida albicans*.

On purifie des membranes de *Candida albicans* selon le procédé
20 décrit par Tang et al Antimicrob. Agents Chemother 35, 99-
103, 1991. 22,5 µg de protéines membranaires sont incubées
dans un mélange de 2Mm de ^{14}C -UDP glucose (activité
spécifique = 0,34 mCi./mmol, 50 µg d' α -amylase, 1Mm de
dithiotreitol (DTT), 1Mm EDTA, 100Mm NaF, 7µM de GTP- γ -S, 1M
25 de sucre et 50Mm DE Tris-HCL (pH 7,8) dans un volume de
100µl. Le milieu est incubé à 25°C pendant 1 heure et la
réaction terminée par addition de TCA à une concentration
finale de 5%. Le mélange réactionnel est transféré sur un
filtre de fibre de verre pré-humidifié. Le filtre est lavé,
30 séché et sa radioactivité est comptée.

La mulundocandine est utilisé comme contrôle positif.

Le contrôle du véhicule est effectué avec la même quantité de
DMSO 1%. Les résultats obtenus montrent que les produits de
l'invention présentent sur ce test une bonne activité en
35 particulier les produits de l'exemple 1.

B - activité sur l'enzyme d'*Aspergillus fumigatus*.

L'enzyme est préparée selon le procédé de Beaulieu et
al. (Antimicrob. Agents Chenother 38, 937-944, 1994).

Le protocole utilisé est identique au protocole décrit ci-dessus pour l'enzyme de *Candida albicans* sauf que l'on n'utilise pas de dithiotreitol dans le mélange réactionnel.

Les produits présentent sur ce test une bonne activité.

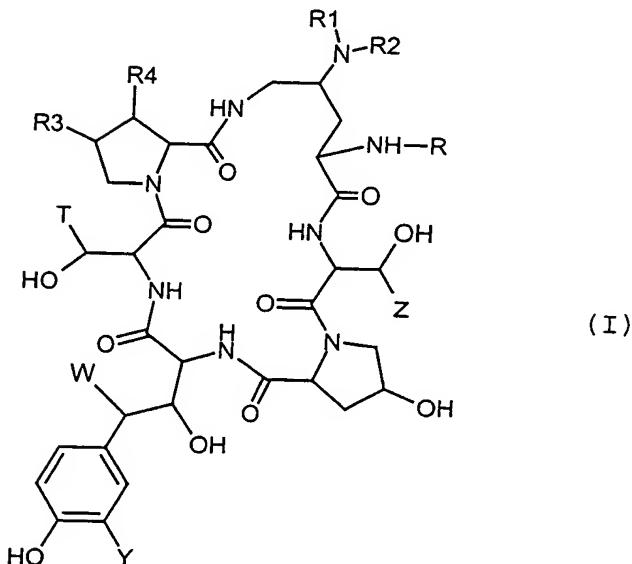
REVENDICATIONS

1) Sous toutes les formes d'isomères possibles ainsi que leurs mélanges, les composés de formule (I) :

5

10

15



dans lesquels

20 ou bien R1 et R2 identiques ou différents l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène éventuellement substitué par un atome

25

d'halogène, un radical OH, un radical $\begin{array}{c} a \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ b \end{array}$, a et b

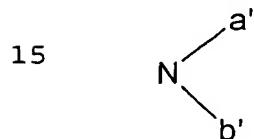
30 identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, a et b pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote un hétérocycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes

35 supplémentaires,

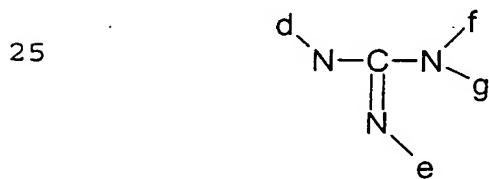
- ou bien R1 forme avec l'atome de carbone endocyclique

portant le radical N une double liaison et ou bien R2
 R1
 R2

5 représente un radical XRa, X représentant un atome d'oxygène ou un radical NH ou N-alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone et Ra représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 8
 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux OH, CO₂H, CO₂alc,
 par un radical



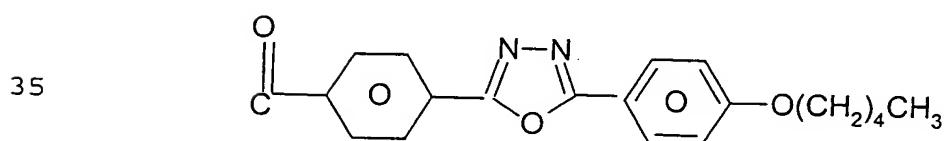
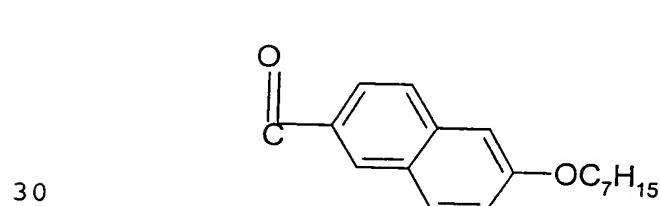
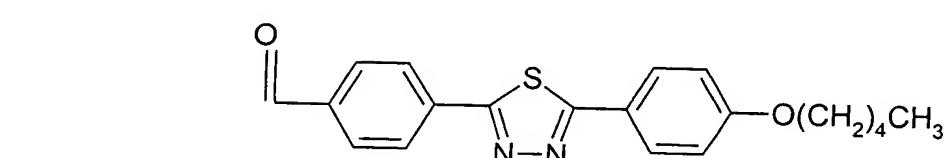
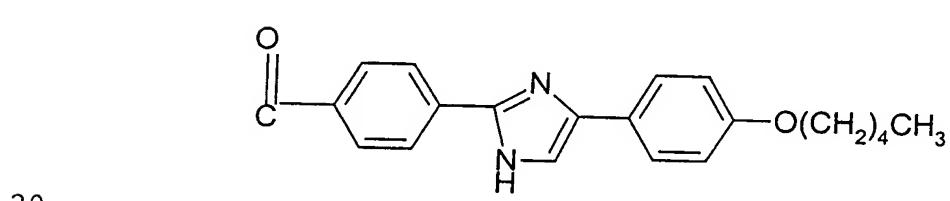
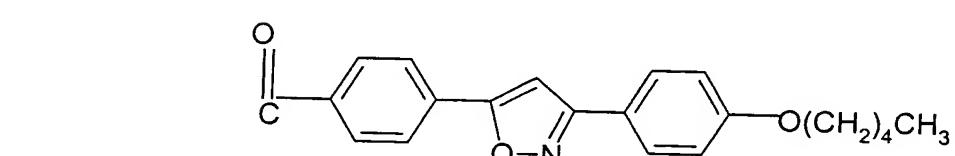
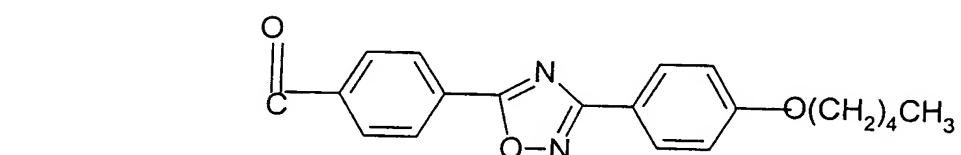
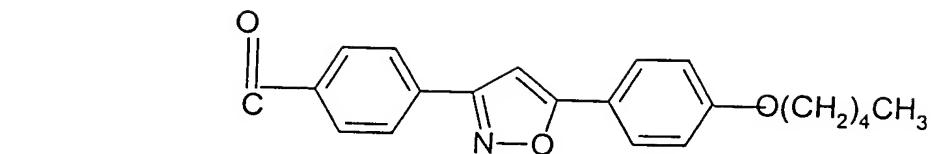
a' et b' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, a' et b' pouvant 20 former un hétérocycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes supplémentaires et/ou par un hétérocycle renfermant un ou plusieurs hétéro-atomes ou R2
 représente un radical

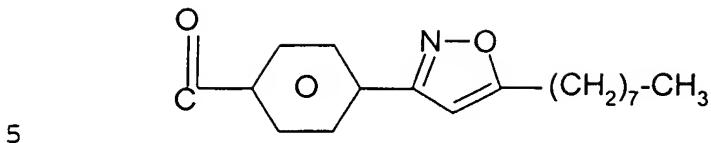


dans lequel d, e, f et g représentent un atome d'hydrogène ou 30 un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, f et g pouvant en outre représenter un radical acyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, e et f pouvant également former un cycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,
 35 R3 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou hydroxyle

R4 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle
 R représente un radical choisi parmi les radicaux suivants :

20





10 T représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical CH₂CONH₂, CH₂CN, un radical (CH₂)₂NH₂ ou (CH₂)₂Nalc'X⁻, X étant un atome d'halogène et alc un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

Y représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un atome d'halogène ou un radical OSO₃H ou l'un des sels de ce radical,

W représente un atome d'hydrogène ou un radical OH,

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ainsi que les sels d'addition avec les acides des produits de formule (I).

2) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 dans lesquels T représente un atome d'hydrogène.

3) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 ou 2 dans lesquels W représente un atome d'hydrogène.

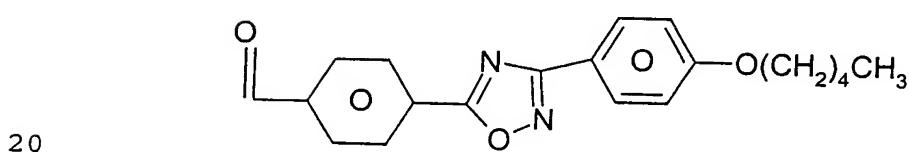
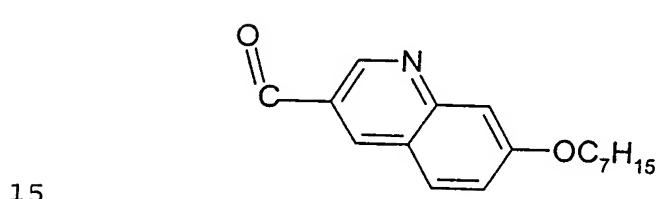
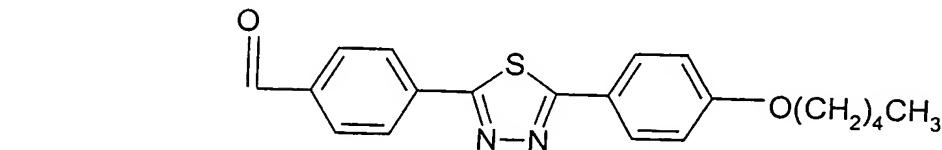
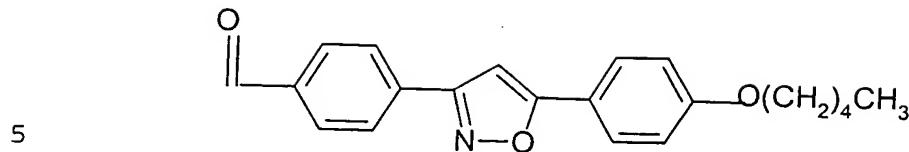
25 4) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquels Z représente un radical méthyle.

5) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lesquels Y représente un atome d'hydrogène.

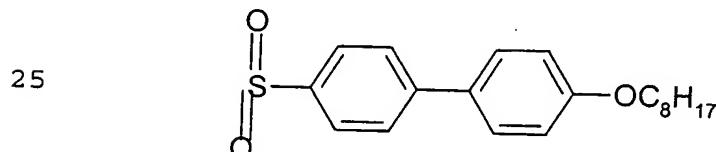
30 6) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lesquels R₃ représente un radical méthyle.

7) Les composés de formule définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lesquels R₄ représente un radical d'hydroxyle.

35 8) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans lesquels R représente un radical



ou un radical

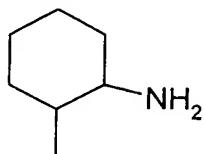


9) Les composés de formule I définis à l'une quelconque des
30 revendications 1 à 8 dans lesquels R1 représente un radical
d'hydrogène.

10) Les composés de formule définis à l'une quelconque des
renvendications 1 à 9 dans lesquels R2 représente un radical

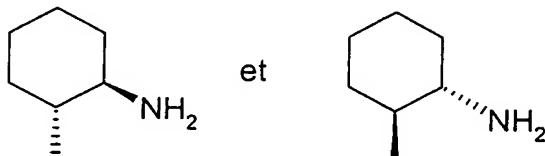
11) Les composés de formule I définis à l'une quelconque des revendications 1 à 9 dans lesquels R2 représente un radical

5



et notamment les radicaux

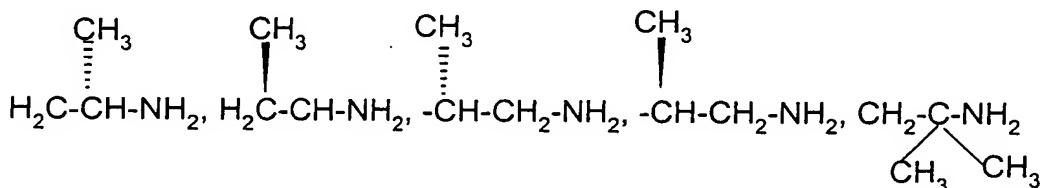
10



15

12) Les composés de formule I définis à l'une quelconque des revendications 1 à 9 dans lesquels R2 représente un radical

20



13) Les composés de formule I définis à la revendication 1

25 dont les noms suivent :

Trifluoroacetate de 1-[4-[(2-aminoethyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-3-isoxazol-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-

30 echinocandine B

Trifluoroacetate de trans-1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-3-isoxazolyl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-

35 echinocandine B

Trifluoroacetate de 1-[4-[(2(S)-aminopropyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-3-isoxazolyl]phenyl]carbonyl]-L-

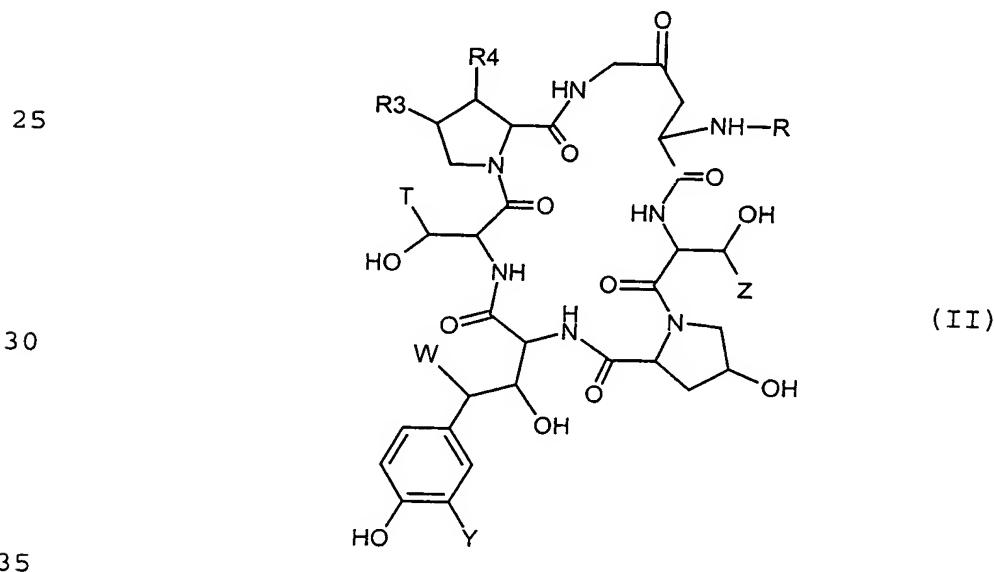
ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-
echinocandine B

5 Trifluoroacetate de 1-[4-[(2-aminoethyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-
(pentyloxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl]carbonyl]-L-
ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-
echinocandine B

10 Trifluoroacetate de trans 1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N2-
[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-
yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-
threonine]-5-L-serine-echinocandine B

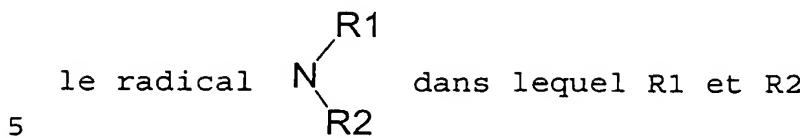
15 Trifluoroacetate de trans 1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N2-
[[4-[3-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-
yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-
threonine]-5-L-serine-echinocandine B

20 14) Procédé de préparation des composés de formule (I)
définis à l'une quelconque des revendications 1 à 15,
caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II)

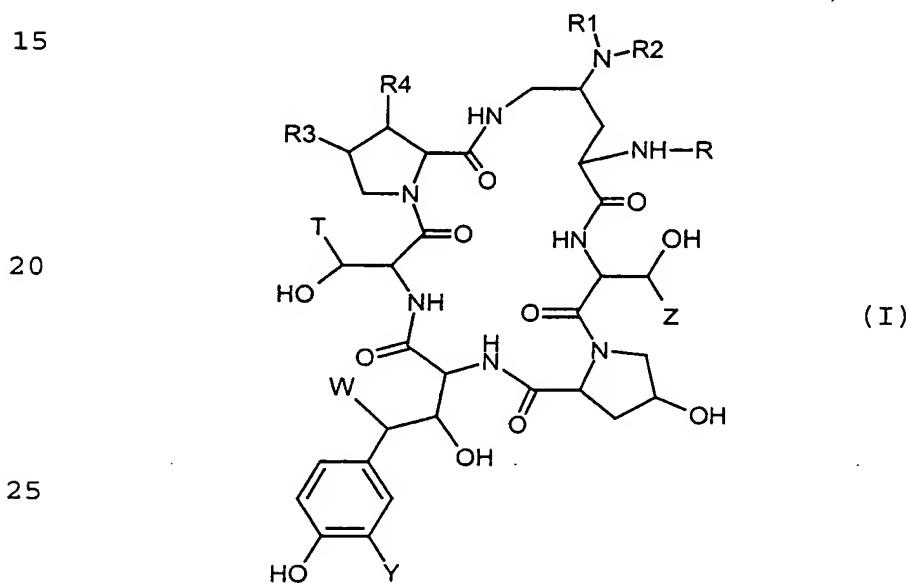


dans laquelle R, R3, R4, T, Y, W et Z conservent leur
signification précédente, à l'action d'une amine ou d'un

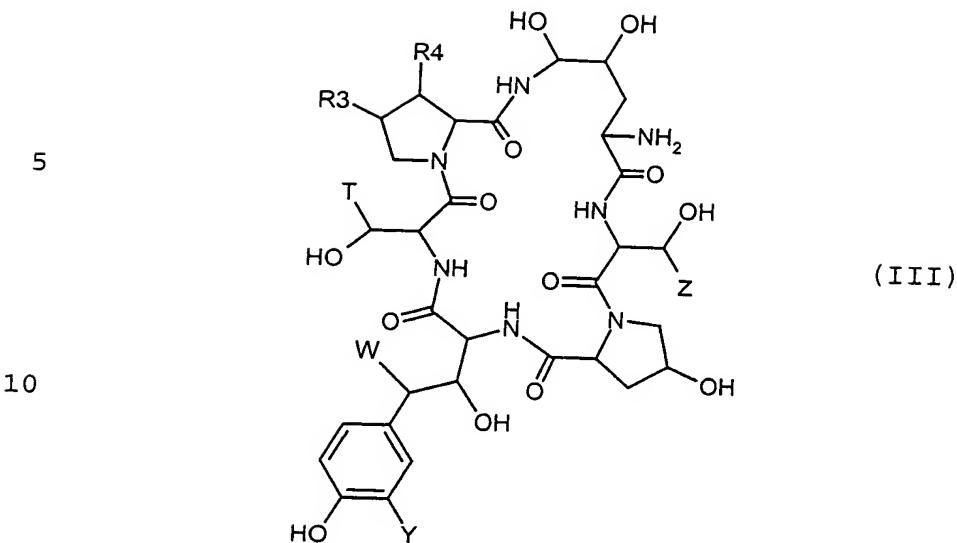
dérivé d'amine susceptible d'introduire



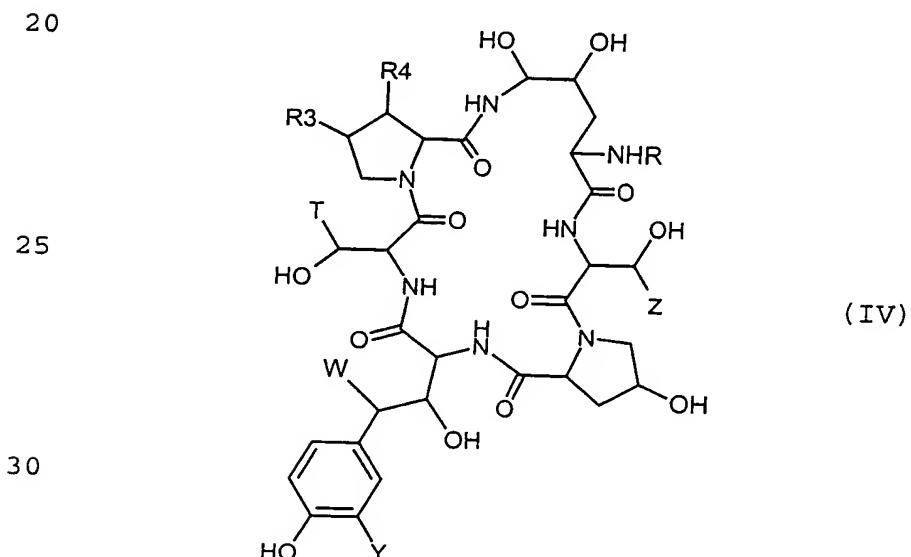
conservent leur signification précédente et si désiré à
l'action d'un agent de réduction
et/ou d'un agent de fonctionnalisation de l'amine,
10 et/ou d'un acide pour former le sel du produit obtenu,
et/ou d'un agent de séparation des différents isomères
obtenus,
et obtient ainsi le composé de formule (I) recherché



25 dans laquelle R1, R2, R3, R4, T, Y, W, R et Z conservent leur
signification précédente puis soumet, si désiré le composé de
30 formule (I) à l'action d'un acide pour en former le sel et
sépare si désiré les différents isomères obtenus.
15) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de
formule (II) définis à la revendication 14.
35 16) Procédé selon la revendication 14 caractérisé en ce que
l'on soumet un composé de formule (III)

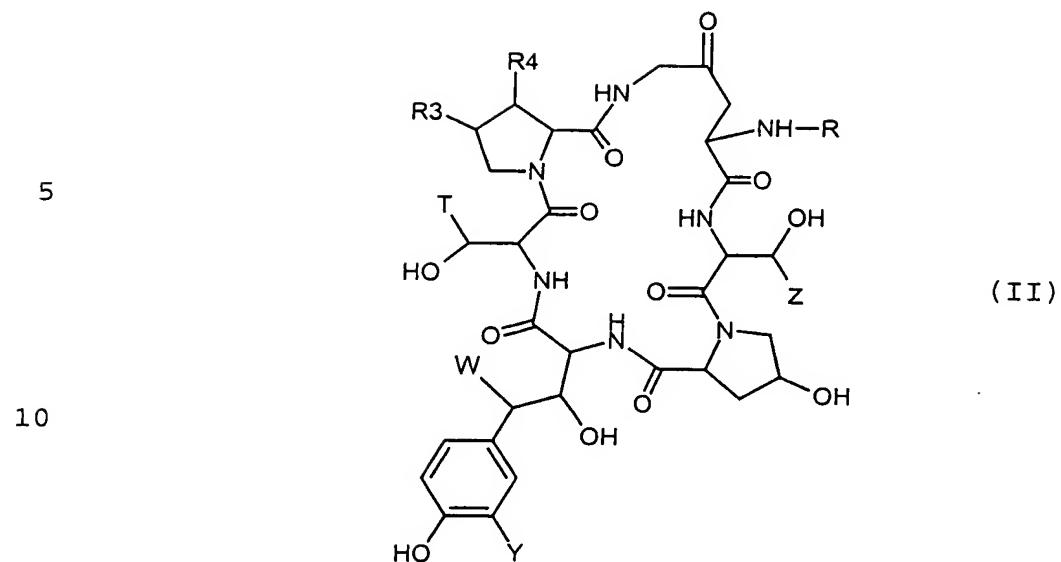


15 dans laquelle les différents substituants conservent leur signification précédente à l'action d'un agent capable de remplacer NH₂ par NHR, R conservant sa signification précédente pour obtenir le composé de formule (IV)



35

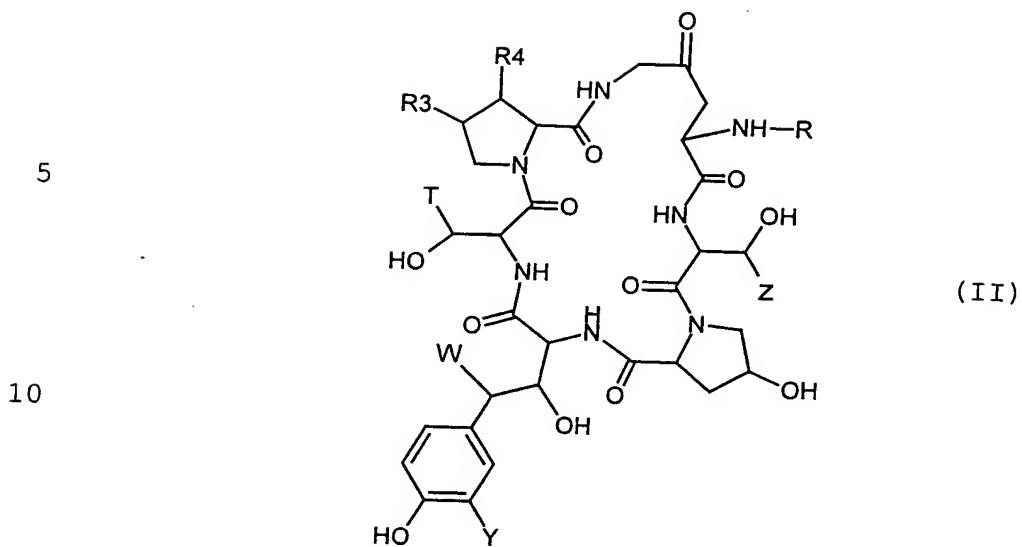
que l'on soumet à l'action de l'iodure de triméthylsilyle pour obtenir le composé de formule (II) correspondant



15 17) A titre de produits chimiques nouveaux les composés de formule III et IV définis à la revendication 16.

18) A titre de composés antifongiques, les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

20 19) Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de médicament au moins un composé de formule (I) défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.



15 17) A titre de composés antifongiques, les composés de
formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à
13, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.
18) Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de
médicament au moins un composé de formule (I) défini à l'une
20 quelconque des revendications 1 à 13, ainsi que leurs sels
d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)